

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/70		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/64418 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 2000 (02.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03112 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. April 2000 (07.04.00)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 199 18 106.3 22. April 1999 (22.04.99) DE		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BRACHT, Stefan [DE/DE]; Untere Grabenstrasse 69a, D-56299 Ochtendung (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).			
<p>(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH NEUTRALIZED ACRYLIC ADHESIVE PATCH</p> <p>(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT NEUTRALISIERTEN ACRYLHAFTKLEBERN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a transdermal therapeutic system embodied as a matrix or reservoir system, characterized in that it contains at least one basic or neutral reacting pharmaceutical active substance; in that it contains one contact adhesive polymer having acrylic acid or methacrylic acid units as part of the chain, wherein the carboxyl group content, in relation to the mean polymeric material, amounts to 0.5 to 10.0 % (w/w) and the carboxyl groups are present with a stoichiometry of 5–100 %, preferably 10–50 %, in the form of an alkali salt or an alkaline earth salt. Water-binding additives can also be contained to reduce moisture sensitivity.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Ein transdermales therapeutisches System in der Ausführungsform eines Matrix- oder Reservoirsystems, ist gekennzeichnet durch: einen Gehalt an mindestens einem basisch oder neutral reagierenden pharmazeutischen Wirkstoff; einen Gehalt an einem haftklebenden Polymer, welches als Teil der Kette Acrylsäure- oder Methacrylsäureeinheiten aufweist, wobei der Gehalt an Carboxylgruppen, bezogen auf die mittlere Polymermasse, 0,5 bis 10,0 % (w/w) beträgt und die Carboxylgruppen stöchiometrisch zu 5–100 %, vorzugsweise 10–50 %, in Form von Alkalosalzen oder Erdalkosalzen vorliegen. Wasserbindende Zusätze können zur Verminderung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit ebenfalls enthalten sein.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Maurenitanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Transdermales therapeutisches System mit neutralisierten
Acrylhaftklebern**

Die Erfindung betrifft die chemische Neutralisierung von
5 haftklebenden Polymeren oder Copolymeren, die in ihrer Po-
lymerkette Acrylsäure oder Methacrylsäure eingebaut enthal-
ten.

Polymere auf der Basis von Acrylsäure bzw. Methacrylsäure
und deren Estern nehmen eine besonders wichtige Position
10 unter den Haftklebern ein, da sie nicht nur Gerüstbildner
und häufig Hauptbestandteil einer haftklebenden Formulie-
rung sind, sondern selbst haftklebende Eigenschaften besit-
zen. Darin unterscheiden sie sich z.B. fundamental von den
15 Mischungen aus Natur- oder Synthesekautschuken (Gerüstbild-
ner) mit natürlichen oder synthetischen Harzen (sogenannte
Tackifier).

Haftkleber auf Polyacrylatbasis müssen keine niedermoleku-
laren Bestandteile zugesetzt werden, damit sie ihre haft-
klebenden Eigenschaften erhalten.

20 Neben den vielfältigen technischen Einsatzmöglichkeiten
macht die letztgenannte Eigenschaft die Polyacrylat-
Haftkleber besonders attraktiv für die medizinische Verwen-
dung an Mensch oder Tier. Die niedermolekularen Bestandtei-
le, meist Harze, wie sie als klebrigmachende Zusätze zu
25 Kautschuken erforderlich sind, können bei der Aufnahme über
die Haut Reizungen und sogar allergische Reaktionen auslö-
sen. Dieses Risiko entfällt bei Polyacrylaten weitgehend,
weshalb sie in der medizinischen Anwendung auch als "hy-
poallergen" bezeichnet werden.

30 Polyacrylat-Haftkleber finden heute sehr breite Anwendung
bei der Herstellung medizinischer Pflaster zur Wundbehand-
lung oder Fixierung bei medizinischen Eingriffen (Stichwort
"Heftpflaster"). Darüberhinaus stellen sie die wichtigste
35 Gruppe von Haftklebern dar, die für die Herstellung von

transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) verwendet werden.

Abgesehen von der guten Hautverträglichkeit ist dies durch
5 folgende Eigenschaften bedingt:

Polyacrylate können in vielfältiger Weise aus einer großen Auswahl von Monomeren aufgebaut werden. Auf diesem Wege können die haftklebenden Eigenschaften der Polymere und ihre Affinität zu den zu beklebenden Flächen, z.B. der menschlichen Haut, in weiten Grenzen eingestellt werden. Dabei spielt insbesondere die chemische Natur der Seitenketten am Polyacrylatrückgrat eine entscheidende Rolle. Diese bestimmen nicht nur die Hyrophilie-Lipophilie-Balance innerhalb des Polymers und damit z.B. die mögliche Feuchtigkeitsaufnahme. Insbesondere lässt sich durch geeignete Seitenketten und deren Mischung die Kristallinität des Polymers herabsetzen. Eine Herabsetzung der Kristallinität und damit der Glasübergangstemperatur wirkt sich positiv auf die haftklebenden Eigenschaften des Polymers aus, indem die Fließfähigkeit und damit die rasche Benetzung von Oberflächen begünstigt wird.

Für die medizinische Anwendung in TTS spielt eine niedrige Glasübergangstemperatur eine besondere Rolle: Das Polymer bzw. seine Seitenketten sind im nicht-kristallinen Zustand besonders durchlässig für enthaltene pharmazeutische Wirk- und Hilfsstoffe. Dies ist für die rasche Freisetzung am Applikationsort essentiell.

30 Polyacrylate weisen für die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe eine hohe Löslichkeit auf. Diese ist typischerweise höher als in anderen für die TTS-Herstellung geeigneten Haftklebern, wie z.B. Naturkautschuk-Harz-Gemischen oder auch in Silikonhaftklebern.
35 Häufig können die erforderlichen Mengen eines Wirkstoffs überhaupt nur in Polyacrylaten gelöst und damit in der zur

Freisetzung am besten geeigneten Form in ein TTS eingearbeitet werden.

Polyacrylate können bei Einpolymerisierung von unveresterter Acrylsäure oder Methacrylsäure an ihrer Kette freie Carboxylgruppen tragen. Diese Carboxylgruppen eignen sich, darüber nachträglich mehrere Polymerketten miteinander zu verknüpfen. Typische und in der Fachwelt allgemein bekannte Reagenzien sind Organo-Metall-Komplexe wie z.B. Aluminium- oder Titanylacetylacetonat. Diese bringen mehrwertige Kationen in das Polymer ein, die dann mit mehreren Carboxylgruppen auf verschiedenen Polymerketten gleichzeitig Verbindungen eingehen.

Auf diese Weise können lineare Polymerketten dreidimensional vernetzt werden. Typischerweise geschieht dies beim Erhitzen und Trocknen der entsprechenden Polymerlösung im Rahmen der Verarbeitung zum Endprodukt.

Andere Möglichkeiten der Quervernetzung ergeben sich durch Einstrahlung energiereicher Lichtquanten, z.B. UV-Strahlung, in Verbindung mit geeigneten Vernetzungsreagenzien.

Die Quervernetzung verhindert die Fließfähigkeit der Polymermasse unter Aufrechterhaltung einer im wesentlichen nur noch elastischen Verformbarkeit.

Bei Verzicht auf eine Quervernetzung kommt es typischerweise zu einem als "Kalter Fluß" bekannten, unerwünschten langsamen Fließen des Haftklebers unter jedweder äußerer Krafteinwirkung, im einfachsten Fall der Schwerkraft.

Bei der Applikation auf der Haut kann der kalte Fluß zu einem unerwünscht tiefen Eindringen in die Poren der Haut führen und damit die Wiederablösung erschweren bzw. schmerhaft werden lassen. Auch hier bietet die Quervernetzbarkeit entsprechende Vorteile.

Sie ist damit eine der wichtigsten Eigenschaften der Polyacrylate.

Polyacrylate werden durch Polymerisation des Vinylrestes – der Acryl- bzw. Methacrylsäure erhalten. Dieser Mechanismus erlaubt sehr einfach den Einbau fremder Monomere (Nicht-(Meth)Acrylate), die ebenfalls einen ethylenisch ungesättigten Molekülteil enthalten. Dies sind z.B. Ethylen, Vinylacetat oder andere Ester des Vinylalkohols und insbesondere verschiedene Vinylpyrrolidone sowie auch Styrol und Crotoniton.

Im Bereich von medizinischen Haftklebern finden sich z.B. zahlreiche Mischpolymere mit Vinylpyrrolidonen. Damit lassen sich u.a. höhere Löslichkeiten bestimmter Wirkstoffe oder auch eine höhere Feuchtigkeitsaufnahme bzw. -toleranz am Applikationsort Haut einstellen.

In der Summe stellen die Polyacrylate nicht nur im Bereich technischer Anwendungen eine unverzichtbare Gruppe von Haftklebern dar.

Insbesondere in der medizinischen Anwendung nehmen sie wegen der Summe ihrer positiven Eigenschaften in Kombination mit der preisgünstigen Verfügbarkeit eine überragende Position ein.

Die vorliegende Erfindung betrifft die chemische Modifizierung von sauren Polyacrylathaftklebern. Unter sauren Polyacrylathaftklebern sind Polymere mit folgenden Eigenschaften zu verstehen:

- das Polymer hat bei Raumtemperatur haftklebende Eigenschaften.
- bezogen auf die mittlere Polymermasse handelt es sich bei mindestens 50% (w/w) davon um Monomere aus der Gruppe von Acryl- oder Methacrylsäure oder deren Esterderivaten.

- bezogen auf die mittlere Polymermasse handelt es sich bei mindestens 0.5% (w/w), höchstens aber 10% (w/w) davon um unveresterte Acryl- oder Methacrylsäuren.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, die Wasseraufnahmefähigkeit sowie die Toleranz saurer Polyacrylathaftkleber gegenüber Feuchtigkeit allgemein zu erhöhen.

Dies ist speziell bei der medizinischen Verwendung an
10 Mensch oder Tier wünschenswert, da die Haftkleber auf der Haut der ständigen Wasserdampfabgabe über die Haut sowie beim Menschen auch der Feuchtigkeit durch Schwitzen ausgesetzt sind. Häufig werden die haftklebenden Eigenschaften unter diesen Bedingungen erheblich verschlechtert, so daß
15 sich ein medizinisches Pflaster vorzeitig von der Haut ab löst. Bereits beim Aufkleben eines medizinischen Pflasters auf feuchte Haut kann es bei herkömmlichen sauren Polyacrylathaftklebern zu Problemen kommen.

Noch in einem weiteren Zusammenhang ist das Aufnahmevermögen von Feuchtigkeit eine wünschenwerte Verbesserung:
Bei transdermalen therapeutischen Systemen ist in der Haftkleberschicht typischerweise ein pharmazeutischer Wirkstoff enthalten. Solche Wirkstoffe sind zumeist lipophile Substanzen, wie sie in Polyacrylaten häufig sehr gut löslich sind. Für die Freisetzung des Wirkstoffs am Applikationsort ist eine gute Löslichkeit in der Klebermatrix jedoch hinderlich. Die Aufnahme von Feuchtigkeit in die Haftklebermatrix am Applikationsort (Wasserdampf, Schweiß) kann die Löslichkeit lipphiler Wirkstoffe darin senken. Ein erhöhtes Aufnahmevermögen an Feuchtigkeit wirkt daher positiv auf die Freisetzung vieler lipphiler Wirkstoffe aus einem Polyacrylathaftkleber.

Der Erfindung lag weiterhin die Aufgabe zugrunde, die Wirkstofffreisetzung basischer Wirkstoffe aus sauren, haftklebenden Acrylatcopolymeren zu verbessern. Die Freisetzung

basischer Wirkstoffe aus solchen Polymeren wird durch die-
chemische Säure-Base-Wechselwirkung häufig erheblich ver-
ringert bzw. verzögert, so daß diese Kombination für die
Entwicklung eines TTS, welches eine möglichst hohe Abgabe-
5 rate des Wirkstoffs an die Haut leisten soll, praktisch we-
nig sinnvoll ist.

Die gestellte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst,
daß die in sauren Polyacrylathaftklebern enthaltenen Car-
10 boxylgruppen ganz oder teilweise neutralisiert werden, in-
dem sie in die Alkali- oder Erdalkalisalze umgewandelt wer-
den. Als Reagenz dienen alkalische Verbindungen der Alkali-
oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise deren Hydroxide wie Na-
trium- oder Kaliumhydroxid.

15 Die entstehenden Polymersalze haben gemäß der Natur aller
ionisch geladenen Moleküle oder Molekülteile ein hohes Bin-
dungsvermögen für Wasser in Form von Hydrathüllen. Insbe-
sondere die Gegenionen Natrium und Kalium vermögen reich-
lich Wasser in dieser Art zu binden.

20 Neutralisieren oder Neutralisierung heißt, die vorhandenen
sauer reagierenden Carboxylgruppen durch Umsetzung mit ei-
ner Base zu versalzen. Neutralisation bedeutet die voll-
ständige Versalzung aller sauren Gruppen in dieser Weise.

25 Der Neutralisationsgrad in Prozent drückt aus, zu welchem
Anteil die Versalzung gegenüber der theoretisch möglichen
vollständigen Umsetzung erfolgt ist.

Ein Neutralisationsgrad von mehr als 100% sollte vermieden
30 werden, da das System aus Alkalicarboxylat und überschüssi-
gem Alkali keinen Puffer aufbaut, sondern ein stark alkali-
sches und damit chemisch zersetzendes Milieu bilden kann.
Ein Neutralisationsgrad von mehr als 100% kann aber sinn-
voll sein, wenn andere saure Komponenten in der Rezeptur
35 enthalten sind, wie z.B. niedermolekulare Carbonsäuren,

Sulfonsäuren oder Fettsäuren. Solche Stoffe finden sich unter Weichmachern, Tackifiern oder Enhancern.

Die Lösung der Aufgabe war möglich, indem statt der zumeist verwendeten wäßrigen Lösungen von Natrium- oder Kaliumhydroxid die entsprechenden alkoholischen, vorzugsweise methanolischen oder ethanolischen, gegebenenfalls einen geringe Wassergehalt enthaltenden Lösungen verwendet wurden. Unter diesen Umständen kann die Reaktion in einem Milieu durchgeführt werden, in dem die oben bezeichneten sauren Polyacrylathaftkleber nicht aus der Lösung ausfallen und auch die Produkte stabil gelöst bleiben.

Möglich ist auch der Einsatz von Alkali-Alkoholaten, z.B. Natriumethanolat oder Kaliummethanolat. Diese alkalischen Reagenzien ermöglichen den völligen Verzicht auf Wasser bei der Neutralisierungsreaktion, und es entsteht auch kein Wasser als Produkt.

Geringer Wassergehalt in Bezug auf die alkoholischen Lösungen heißt, daß der Volumenanteil der Reagenzlösung an Wasser vorzugsweise nicht mehr als 20% und insbesondere nicht mehr als 10% beträgt. Idealerweise werden wasserfreie Lösungen verwendet.

Nach dem Stand der Technik erfolgt der Einsatz alkalisch versalzter oder zumindest im alkalischen Milieu versalzbare Polyacrylathaftkleber typischerweise im Bereich von wasserdispergierbaren Zubereitungen.

Bei genügend hoher Anzahl von Carboxylgruppen im Polymer läßt sich durch Versalzung die Hydrophilie soweit steigern, daß das Produkt in Wasser dispergiert verarbeitet werden kann.

Bei weiter gesteigertem Gehalt an Carboxylgruppen im Polymer kann sogar eine Löslichkeit im alkalischen, wässrigen Milieu erreicht werden.

5 Im Gegensatz dazu enthalten die vorliegend beschriebenen Polyacrylate nur einen geringen Anteil an Carboxylgruppen. Dieser reicht nicht aus, um das neutralisierte Produkt wasserlöslich oder wasserdispergierbar zu machen. Eine solche Dispergierbarkeit oder Löslichkeit in Wasser ist für die
10 Anwendung auf der Haut auch unerwünscht, da ansonsten eine Ablösung schon durch Hautschweiß erfolgen kann.

Auf dem Gebiet technischer und medizinischer Haftkleber sind weiterhin Polyacrylate beschrieben, die ebenfalls einen nur geringen Gehalt von 0,05% bis 8,0% (w/w) carboxyl-
15 gruppenhaltiger Monomere aufweisen, welche ganz oder teilweise als Alkalisalz vorliegen.

Die Vorteile wurde in hoher Kohäsion, guter Wetter- und Alterungsbeständigkeit gesehen, sowie auch beim Tragen auf
20 perspirierender Haut.

Beobachtungen zu etwaiger Modifikation der Abgabe pharmazeutischer Wirkstoffe aus solchen Matrices liegen aber hier nicht vor.

25 Ganz ähnlich gelagert ist JP 52-059636 A, die ebenfalls bei einem Polyacrylathaftkleber mit geringem Gehalt an Carboxylgruppen einen Gehalt an alkalisch reagierenden Alkali-metallverbindungen vorsieht. Zusätzlich ist noch eine ionische Quervernetzung vorgesehen.

30 Beobachtungen zu etwaiger Modifikation der Abgabe pharmazeutischer Wirkstoffe aus solchen Matrices liegen auch hier nicht vor.

Auch in Verbindung mit carboxylgruppenhaltigen pharmazeuti-
35 schen Wirkstoffen wurde die Technik des Neutralisierens von Polyacrylathaftklebern eingesetzt .

Dort wurde eine Erhöhung der Kohäsion bei Zusatz größerer Mengen von weichmachenden Hilfsstoffen erreicht und insbesondere die Hautverträglichkeit des Pflasters mit dem Wirkstoff Ibuprofen verbessert.

5 Letzteres wird in Verbindung mit einer Heraufsetzung des pH-Wertes hin zu physiologischen Werten der Hautoberfläche gesehen. Ansonsten könnten Pflaster mit einem carboxylgruppenhaltigen pharmazeutischen Wirkstoff zu stark sauer reagieren und dadurch reizend wirken.

10 Innerhalb der Gruppe möglicher pharmazeutischer Wirkstoffe wird jedoch ausschließlich auf solche eingegangen, die Carboxylgruppen im Molekül enthalten und somit chemisch sauer reagieren können.

15 Die Steigerung der Kohäsion, Verbesserung der Klebeigenschaften und der Beständigkeit gegenüber Feuchtigkeit, Erhöhung der Beladbarkeit mit weichmachenden Hilfsstoffen sowie auch die reizmindernde Wirkung in Verbindung mit sauren pharmazeutischen Wirkstoffen waren zusammenfassend als
20 Effekte des Neutralisierens saurer Polyacrylathaftkleber bekannt.

Überraschend wurde nun im Rahmen der vorliegenden Erfindung entdeckt, daß insbesondere die Verwendung basischer pharmazeutischer Wirkstoffe in Kombination mit neutralisierten sauren Polyacrylathaftklebern eine teilweise außerordentliche Steigerung der Abgaberate des pharmazeutischen Wirkstoffs ergibt.

Es ergibt sich weiterhin eine völlig unerwartete Steuerbarkeit der Abgaberate von basischen pharmazeutischen Wirkstoffen über den Neutralisationsgrad des sauren Polyacrylathaftklebers.

Die sich auf dem Gebiet der transdermalen therapeutischen Systeme ergebenden Vorteile einer solchen Kombination übertreffen deutlich die bisher schon erkannten Vorzüge, wie oben geschildert.

Weiterhin wurde völlig unerwartet auch eine Verbesserung der Abgabe von chemisch neutral reagierenden pharmazeutischen Wirkstoffen gefunden.

5 Für basische pharmazeutische Wirkstoffe ist prinzipiell eine Behinderung der Freisetzung aus einem sauren Polyacrylathhaftkleber dadurch zu erwarten, daß eine reversible Bindung an das Polymer durch Säure-Base-Reaktion eintritt.

10 Durch Neutralisieren des Polymers ist eine Lockerung dieser Bindung zwar zu erwarten, jedoch übertrifft das Ausmaß des Effektes und insbesondere seine beobachtete praktisch lineare Steuerbarkeit bei weitem die Erwartungen des Fachmanns.

15 Bei chemisch neutral reagierenden pharmazeutischen Wirkstoffen ist überhaupt keine Wechselwirkung mit sauren Polyacrylathhaftklebern in Art einer Säure-Base-Reaktion zu erwarten. Die überraschend dennoch beobachtete Verbesserung des Freisetzungsverhaltens steht möglicherweise mit Veränderungen der räumlichen Polymerstruktur und der Löslichkeit für darin eingegebettete niedermolekulare Wirkstoffe in Zusammenhang.

25 Zu den bereits bekannten positiven Effekten des Neutralisierens von sauren Polyacrylathhaftklebern, unter denen die Erhöhung der Kohäsion und damit Verbesserung der Weichmacherresistenz die größte Rolle spielt, tritt damit ein für basische und neutrale pharmazeutische Wirkstoffe bisher unbekannter positiver Effekt.

30 Damit ergeben sich als Gegenstand der vorliegenden Erfindung insbesondere neuartige transdermale therapeutische Systeme zur Abgabe basischer oder neutraler pharmazeutischer Wirkstoffe auf der Basis neutralisierter Polyacrylathhaftkleber.

- Unter basischen pharmazeutischen Wirkstoffen sind solche zu verstehen, die in ihrer Molekülstruktur mindestens eine Gruppe aufweisen, die chemisch als Lewis-Base reagieren kann. Vorzugsweise sind solche Gruppen primäre, sekundäre oder tertiäre aliphatische oder aromatische Amine. Es kann sich aber auch um basisch reagierende Amide oder um Guanidinstrukturen handeln. Beispiele sind Nikotin, Tulobuterol oder Rivastigmin.
- Als neutral sind pharmazeutische Wirkstoffe anzusehen, die weder mit Basen noch mit Säuren in eine pharmazeutisch akzeptable Salzform überführt werden können. Es sind dies beispielsweise steroidale Wirkstoffe wie Testosteron, Norethisteronacetat oder Estradiol sowie organische Ester der Salpetersäure, speziell Nitroglycerin und Isosorbidmononitrat oder -dinitrat.
- Wegen der hohen Kohäsion neutralisierter Polyacrylathaftkleber sind solche Formulierungen besonders geeignet für die Einarbeitung flüssiger Wirk- oder Hilfsstoffe, insbesondere Enhancer in größeren Mengen von 10 bis 80% (w/w), vorzugsweise 10 bis 50% (w/w), bezogen auf die Klebermatrix.
- Unter der hohen Kohäsion und geringen Fließfähigkeit der neutralisierten Haftkleberfilme kann allerdings die Spontanklebrigkeits auf der Haut nachlassen, so daß solche Filme nicht immer optimale Klebeigenschaften aufweisen. In solchen Fällen kann es erforderlich sein, hautseitig eine gesonderte Haftkleberschicht vorzusehen, die die Verklebung des Systems mit der Haut verbessert. Diese Schicht kann prinzipiell aus allen zur medizinischen Anwendung geeigneten Haftklebern aufgebaut sein. Vorzugsweise sollte sie die Freisetzung des pharmazeutischen Wirkstoffes aus der Schicht der neutralisierten Polyacrylatma-

trix nicht nennenswert herabsetzen. In diesem Sinne sollte sie in jedem Fall so dünn wie möglich ausgeführt werden. Zum Aufbau dieser hautseitigen Haftkleberschicht geeignete Polymere stammen aus der Gruppe von Polyacrylaten, Silikon-
5 kautschuk, Polyisobutylen, Polyisopren sowie Styrol-Isopren-Styrol Blockcopolymeren und Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymeren.

Die haftklebenden Filme aus neutralisierten Acrylatcopolymeren, insbesondere die mit einem hohen Anteil unveresterter Acryl- oder Methacrylsäure im Polymer (3 bis 10% w/w bezogen auf die mittlere Polymermasse) und einem hohen Grad der Neutralisierung (70 bis 100%), erwiesen sich beim längeren Tragen auf der Haut als zu feuchtigkeitsempfindlich.
10 Dies kann sich in einem vorzeitigen Nachlassen der Klebkraft oder in einer vorzeitigen Ablösung von der Hautoberfläche äußern, verglichen mit der nicht neutralisierten Form derselben Haftkleber.
15
20 Dies führt zu einer unerwünschten Anfälligkeit der TTS gegenüber dem Hautschweiß, verbunden mit einer verringerten Eignung für eine Langzeitverwendung für z.B. mindestens 16 h. Insbesondere bei TTS für Langzeitanwendung (für 24 h oder bei sog. 2- oder 3-Tage-Pflastern) kann dies nachteilig sein.
25

Der Problematik der Feuchtigkeitsempfindlichkeit konnte jedoch durch Beimischung von stark wasserbindenden Zusätzen begegnet werden. Als geeignete Zusätze, die in hohem Maße Wasser zu adsorbieren vermögen, ohne sich darin zu lösen, kommen pharmazeutisch akzeptable Quellstoffe, vorzugsweise Natrium- oder Calciumsalze der quervernetzten Carboxymethylcellulose (Crocscarmellose), Natrium- oder Calciumsalze von quervernetzter Polyacrylsäure oder quervernetztes Polivinylpyrrolidon (Crospovidon) in Frage.
30
35

Weitere Beispiele sind Produkte wie Galaktomannane, Celluloseprodukte, Tragant, Polyglycoside, feinpulverisierte Polyamide, wasserlösliches Polyacrylamid, Carboxyvinylpolymere, agar-ähnliche Algenprodukte, Mischpolymerisate aus
5 Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Guar-Gummi, Hydroxypropylguar-Gummi oder Guar-Mehl, Gummi arabicum, Dex-trin und Dextran, mikrobiologisch gewonnenes Polysaccharid-Gummi wie das Polysaccharid B 1459 oder die gut wasserlös-lische Type Keltrol bzw. synthetisch gewonnene Polysacchari-
10 de wie das Produkt Ficoll, Methylglucosederivate, Hydroxy-methylpropylcellulose, Polygalakturonsäurederivate wie Pectin oder das amidierte Produkt Pectinamid.

Hier von sind Galaktomannane und mikrokristalline Cellulose
15 besonders bevorzugt.

Die Quellungszahl solcher Stoffe, bestimmt nach dem Euro-päischen Arzneibuch 1997, sollte mindestens den Wert 2 er-geben, vorzugsweise aber größer als 4 sein. Die Teilchen-
20 Größe sollte 1 bis 50 µm, vorzugsweise aber 5 bis 25 µm be-tragen. Dadurch ist gewährleistet, daß flüssige Kleberlö-sungen, die ein solches Mittel enthalten, auch in geringen Schichtdicken von zumeist 100 bis 1000 µm einwandfrei be-schichtet werden können.

25 Die zugesetzte Menge eines wasserbindenden Mittels sollte so gering wie nötig gehalten werden, da das von diesem Mit-tel im TTS beanspruchte Volumen in der Regel für die Bela-dung mit Wirkstoff verloren geht. Mengen von 0,1 bis 5
30 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht des wirkstoffhalti-ge, haftklebenden Polymerfilms) eines solchen wasserbin-denden Zusatzstoffes reichen im allgemeinen für diesen Zweck aus.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen erläutert.

Untersuchungen zur Thermodynamik am Modell der Permeation
5 von Ethylvinylacetat (EVA) copolymerfolie

Für drei basische pharmazeutische Wirkstoffe wurde das Freisetzungerverhalten aus einem sauren Polyacrylathaftkleberfilm in Abhängigkeit von Neutralisation des Klebers und
10 des dazu verwendeten Reagenzes untersucht.

Alle Versuche auf EVA-Membran wurden mit n=3 Mustern durchgeführt.

Dazu wurden die wirkstoffhaltigen Haftkleberfilme auf eine
15 EVA-Folie als Trägermembran geklebt und die über die Zeit durch diese Membran hindurch an ein auf der Gegenseite liegendes, wäßriges, auf pH 5,5 gepuffertes Medium abgegebene Wirkstoffmenge wurde durch geeignete HPLC-Methoden quantifiziert.

20 Gegenüber biologischen Membranen wie Haut besitzt die EVA-Folie den Vorteil hoher Standardisierbarkeit, so daß außerst aussagekräftige Vergleichsmessungen möglich werden. Bei der Permeationsapparatur handelte es sich um eine modifizierte Permeationszelle nach Franz, wie Sie auf dem Gebiet der Entwicklung von TTS allgemein bekannt ist.

25 Die Verwendung von EVA-Folie als Membran erlaubt in diesem Versuchsdesign die isolierte Betrachtung der thermodynamischen Aktivität eines Wirkstoffes in der haftklebenden Matrix.

30 Da der Wirkstoff in den Ausführungsbeispielen die einzige niedermolekulare und wanderungsfähige Komponente bildet, wird allein sein Bestreben erfaßt, aus der Polymermatrix des Haftklebers auszutreten und durch die EVA-Membran hindurch in das Aufnahmemedium zu wandern.

Unabhängig von den Durchlaßeigenschaften der menschlichen-Haut für eine solchen Wirkstoff ist das hier gemessene Abgabebestreben des Systems gegenüber dem Wirkstoff die wesentliche Treibkraft für die transdermale Therapie mit-tels eines solchen Systems.

Die getesteten TTS bestanden alle aus einer wirkstoffhaltigen Haftkleberschicht mit einem Flächengewicht von 80 g/m². Der Wirkstoffgehalt betrug bei Tulobuterol, Rivastigmin und Xanomelin 5% (w/w), bei Testosteron betrug er 2,5% (w/w). Zur Herstellung wurde die kommerziell erworbene Haftkleber-lösung Durotak® 387-2051 (Fa. National Starch) gegebenen-falls mit einer 10%igen (w/w) methanolischen Lösung des Al-kalihydroxides in einer Menge vermischt, die einem Neutra-lisationsgrad für das Polyacrylat von 100% entspricht.

Erst danach wurde der Wirkstoff zugegeben und in der Masse aufgelöst.

Diese Lösung wurde auf eine silikonisierte Trägerfolie aus Polyethylenterephthalat (PET) beschichtet und in einem Ab-luftofen 10 Minuten lang bei 80°C zu einem Film getrocknet. Der trockene Film wurde mit einer 15 µm dicken PET-Folie abgedeckt.

Geeignete Stanzlinge dieses Laminates wurden entnommen und die Trägerfolie entfernt, bevor der wirkstoffhaltige Film auf die EVA-Trägerfolie geklebt wurde.

Tabelle 1: Formulierungen für EVA-Permeationen

Rez.-Nr.	Wirkstoff	Neutralisier-Reagenz	Neutralisationsgrad [%]
1	Tulobuterol	---	0
2	Tulobuterol	KOH	100
3	Tulobuterol	NaOH	100
4	Rivastigmin	---	0
5	Rivastigmin	KOH	100
6	Rivastigmin	NaOH	100
7	Xanomelin	---	0
8	Xanomelin	KOH	100
9	Xanomelin	NaOH	100
10	Rivastigmin	KOH	20
11	Rivastigmin	KOH	40
12	Rivastigmin	KOH	60
13	Rivastigmin	KOH	80
14	Testosteron	KOH	0
15	Testosteron	KOH	50
16	Testosteron	KOH	100

NaOH=Natriumhydroxid; KOH=Kaliumhydroxid

5 Beispiel Nr. 17 mit dem Wirkstoff Nikotin:

Dieses Beispiel zeigt ein zweischichtiges Matrix TTS mit dem basischen Wirkstoff Nikotin. In der neutralisierten Acrylatcopolymer-Haftkleberschicht ist ein wasserbindender Zusatzstoff (sog. Hydroadsorbens, im speziellen Fall: Croscarmellose-Natrium, d.h. das Natriumsalz von quervernetzter Carboxymethylcellulose) enthalten. Das fertige TTS klebte über einen Tragezeitraum von 24 Stunden einwandfrei ohne Ablösungen von der Haut.

Die Polymerlösung für die erste Matrixschicht weist die Zusammensetzung gemäß Tabelle 2 auf. Diese Lösung wird durch ein Auftragswerk flächig auf eine Folie aus Polyethylen-
 5 terephthalat (19 µm PET) mit einem Flächengewicht von 54 g/m² beschichtet. Dieses Beschichtungsprodukt wird sofort anschließend mit einer Haftkleberschicht der Zusammensetzung gemäß Tabelle 3 und einer Schichtdicke von 144 g/m² zusammenkaschiert.

10

Dieses Kaschierprodukt wird 10 Minuten auf 60°C erwärmt, bevor die Aufwickelung zu einem Rollenprodukt erfolgt. Das Rollenprodukt wird sofort oder auch nach Zwischenlagerung in üblicher Weise durch Längsschneiden und Stanzen zu TTS
 15 weiterverarbeitet.

Tabelle 2:

Bezeichnung	Menge [%]	Funktion
Nikotin	32,41	Basischer Wirkstoff
Eudragit® EPO	27,00	Verdickendes Polymer
Miglyol® 812	40,23	Kosolvans
Vitamin E	0,36	Antioxidans

Tabelle 3:

Bezeichnung	Menge [%]	Funktion
Durotak 387-2051	95,18	Acrylatcopolymer-Haftkleber
KOH	0,77	Neutralisationsreagenz
Aluminium-acetylacetonat	0,05	Vernetzungsreagenz für das Acrylatcopolymer Durotak
Croscarmellose-Natrium	4,00	Hydroadsorbens

20

Die Herstellung der Kleberschicht gemäß Tabelle 3 erfolgt-
in einem konventionellen, lösemittelhaltigen Beschichtungs-
verfahren mit anschließender Trocknung. Prozeßlösemittel
sind Ethylacetat, Methanol und Acetylaceton. Die angegebe-
5nen Mengenanteile beziehen sich auf den Gehalt in der ge-
trockneten Schicht.

Durch Diffusion wandern die flüssigen Bestandteile der er-
sten Matrixschicht (wie z.B. der Wirkstoff und das Cosol-
10vens) in die zunächst wirkstofffreie zweite Matrixschicht.
Nach wenigen Tagen ist dieser Prozess jedoch abgeschlossen
und das fertige TTS einsatzbereit.

Die Abbildungen 1 bis 3 zeigen für die drei untersuchten
15 basischen Wirkstoffe der Beispiele 1 bis 16 eine extreme
Zunahme der Freisetzung aus der haftklebenden Matrix, wenn
das Polyacrylat neutralisiert vorliegt.
Weiterhin ist ein eindeutiger Vorteil bei der Verwendung
von Kaliumhydroxid gegenüber Natriumhydroxid zu erkennen.

20 Abbildung 4 zeigt für den Wirkstoff Rivastigmin beispiel-
haft die starke Abhängigkeit des Effektes von dem Neutrali-
sationsgrad.

25 Abbildung 5 zeigt dieselben Daten wie Abbildung 4, jedoch
unter direkter Auftragung der permeierten Wirkstoffmengen
gegen den Neutralisationsgrad (Anm.: Neutralisationsgrade
von 0 bis 100% entsprechen den Formulierungen
4,10,11,12,13,5 in dieser Reihenfolge).
30 Hierin kann sehr überraschend erkannt werden, daß praktisch
über den gesamten Bereich von 0 bis 100% Neutralisations-
grad eine lineare Abhängigkeit besteht. Diese wird durch
gestrichelt eingezeichnete lineare Regressionen verdeut-
licht.
35 Die pro Zeit freizusetzende Menge des Wirkstoff kann folg-
lich präzise über den Neutralisationsgrad gesteuert werden.

Abbildung 6 zeigt die Auswirkung der Neutralisierung des Haftklebers auf die Abgabe eines neutralen Wirkstoffs. Auch hier ist eine deutliche Erhöhung der Abgaberaten durch Neutralisierung sichtbar. Im Gegensatz zu den untersuchten basischen Wirkstoffen ist offenbar keine lineare Abhängigkeit der Abgabeleistung vom Neutralisationsgrad gegeben.

Ansprüche

1. Transdermales therapeutisches System in der Ausführungsform eines Matrix- oder Reservoirsystems, gekennzeichnet durch
 - einen Gehalt an mindestens einem basisch oder neutral reagierenden pharmazeutischen Wirkstoff
- 10 2. einen Gehalt an einem haftklebenden Polymer, welches als Teil der Kette Acrylsäure- oder Methacrylsäureeinheiten aufweist, wobei der Gehalt an Carboxylgruppen, bezogen auf die mittlere Polymermasse, 0,5 bis 10,0% (w/w) beträgt und die Carboxylgruppen stöchiometrisch zu 5-100%, vorzugsweise 10-50%, in Form von Alkalosalzen oder Erdalkalsalzen vorliegen.
- 15 3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß es sich um ein Matrixsystem handelt, bestehend aus einer nicht-klebenden Rückschicht, ein bis drei, vorzugsweise einer oder zwei haftklebenden Schicht(en) und einer dehäsiv ausgerüsteten, wiederablösbarer Schutzschicht.
- 20 4. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Alkalosalz um das Natrium- oder Kaliumsalz handelt.
- 25 5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Erdalkalsalz um das Magnesium- oder Calciumsalz handelt.

5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß der pharmazeutische Wirkstoff bei 20°C als Flüssigkeit vorliegt.

5 6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß der pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 2 bis 50% (m/m), vorzugsweise 5 bis 25% (m/m), bezogen auf die wirkstoffhaltige Matrix, enthalten ist.

10 7. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß ein basischer pharmazeutischer Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, vorzugsweise als Acetat, Citrat, Fumarat, Hydrochlorid, Lactat, Maleat, Mesylat, 15 Sulfat oder Tartrat enthalten ist.

20 8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß das bezeichnete carboxylgruppenhaltige Polymer mit Aluminiumionen in einer Konzentration von 0,005 bis 0,5% (m/m), vorzugsweise 0,01 bis 0,1% (m/m), berechnet als Aluminium, bezogen auf die Polymermasse, quervernetzt vorliegt.

25 9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, gekennzeichnet dadurch, daß das eingesetzte Quervernetzungsreagenz Aluminiumacetylacetonat ist.

30 10. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem Enhancer aus der Gruppe von geradkettigen oder verzweigtkettigen Fettalkoholen der allgemeinen Formel C_xH_yCH₂OH mit X=9 bis 17 und Y=19 bis 33, vorzugsweise Decanol, Dodecanol, 2-Hexyldecanol, 2-Octyldodecanol oder 35 Oleylalkohol, aufweist.

11. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem Enhancer aus der Gruppe von gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren der allgemeinen Formel C_xH_yCOOH mit X=9 bis 17 und Y=19 bis 33, vorzugsweise Undecylensäure, Laurinsäure, Myristinsäure oder Ölsäure aufweist.

10 12. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem Enhancer aus der Gruppe von Sorbitanfettsäureestern oder deren durch Ethoxylierung erhältlichen Derivaten aufweist, vorzugsweise Sorbitanmonolaurat und Sorbitanmonooleat, die jeweils mit 5 bis 20 Molekülen Ethylenoxid pro Sorbitanestermolekül verethert vorliegen können.

20 13. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem Enhancer aus der Gruppe von Fettalkoholethoxylaten aufweist, vorzugsweise die Umsetzungsprodukte von Dodecanol oder Oleylalkohol mit 1-5 Einheiten Ethylenoxid.

25 14. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem Enhancer aus der Gruppe von Estern von Fettsäuren mit Methanol, Ethanol oder Isopropanol aufweist, vorzugsweise Methyllaurat, Ethyloleat, Isopropylmyristat oder Isopropylpalmitat.

30 35 15. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß

die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem Enhancer aus der Gruppe von Estern von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure aufweist, vorzugsweise Lauryllactat oder Oleylacetat.

5

16. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem mit Wasser mischbaren Enhancer aus der Gruppe von mehrwertigen aliphatischen Alkoholen oder Polyethylenglykolen aufweist, vorzugsweise 1,2-Propylenglykol, Glycerin, 1,3-Butandiol, Dipropylenglykol sowie Polyethylenglykole mit mittleren Molekulargewichten von 200 bis 600 Da.

15

17. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 16 gekennzeichnet dadurch, daß der genannte Enhancer ganz oder teilweise in Art einer Emulsion dispergiert in der Matrix vorliegt, wobei der Enhancer vorzugsweise Glycerin ist.

20

18. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß die wirkstoffhaltige Matrix einen Gehalt an mindestens einem Weichmacher aus der Gruppe der Citronensäureester oder der gesättigten Triglyceride aufweist, vorzugsweise Triethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triacetin oder mittelketige Triglyceride mit Fettsäurekettenlängen von 8 bis 12 Kohlenstoffatomen.

30

19. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 18, gekennzeichnet dadurch, daß der Enhancer oder ein Gemisch der genannten Enhancer oder ein Gemisch der genannten mit nicht-genannten Enhancern 10 bis 80%, vorzugsweise 10-50% (m/m) der wirkstoffhaltigen Matrix ausmacht.

20. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß im System ein Wasser adsorbierendes oder absorbierendes festes Mittel im trockenen Zustand enthalten ist, vorzugsweise Natrium- oder Calciumsalze von Carboxymethylcellulose, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natrium- oder Calciumsalze von quervernetzter Polyacrylsäure bzw. Polymethacrylsäure, sowie Natrium- oder Calciumsalze von Carboxymethylstärke.
- 5
- 10 21. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß eine separate hautseitig haftklebende Schicht vorgesehen ist, bestehend aus einem carboxylgruppenhaltigen Acrylathaftkleber, dessen Carboxylgruppen jedoch nicht als Salz vorliegen
- 15 und der vorzugsweise durch Aluminiumionen quervernetzt ist.
- 20 22. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß eine separate hautseitig haftklebende Schicht vorgesehen ist,
- bestehend aus einem carboxylgruppenfreien und hydroxylgruppenhaltigen Acrylathaftkleber, der vorzugsweise durch Aluminiumionen oder Titanionen quervernetzt ist.
- 25 23. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß eine separate hautseitig haftklebende Schicht aus einem Haftkleber auf Silikonbasis enthalten ist.
- 30 24. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß eine separate hautseitig haftklebende Schicht vorgesehen ist, bestehend aus einem Haftkleber auf Basis einer Mischung von Polyisobutylenen mit mindestens 2 verschiedenen mittleren Molekulargewichten.

25. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 21 bis 24, gekennzeichnet dadurch, daß die hautseitig haftklebende Schicht ein Flächengewicht von 10 bis 100 g/m², vorzugsweise 20 bis 50 g/m² aufweist.

5

26. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß der pharmazeutische Wirkstoff Nikotin, Xanomeline oder Rivastigmin ist.

10

27. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß der pharmazeutische Wirkstoff ein Steroidhormon, vorzugsweise Estradiol, Levonorgestrel, Norethisteronacetat, Gestoden oder Testosteron ist.

15

28. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß der pharmazeutische Wirkstoff ein organischer Ester der Salpetersäure, vorzugsweise Nitroglycerin, Isosorbidmononitrat oder Isosorbiddinitrat ist.

20

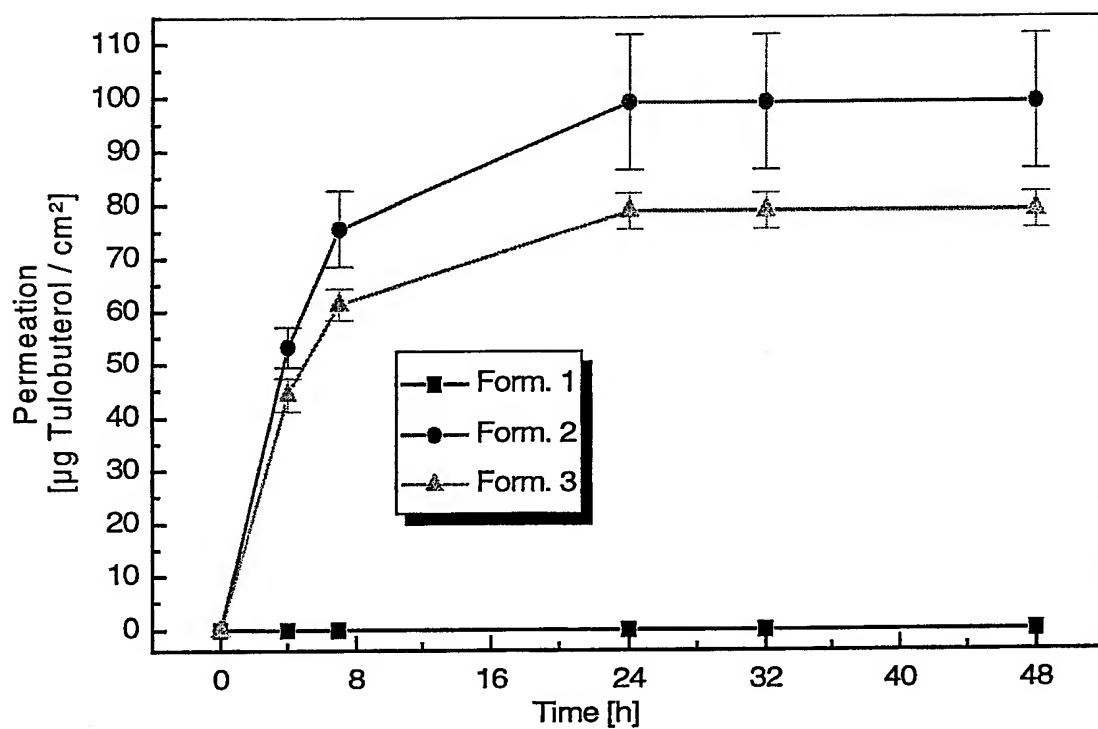
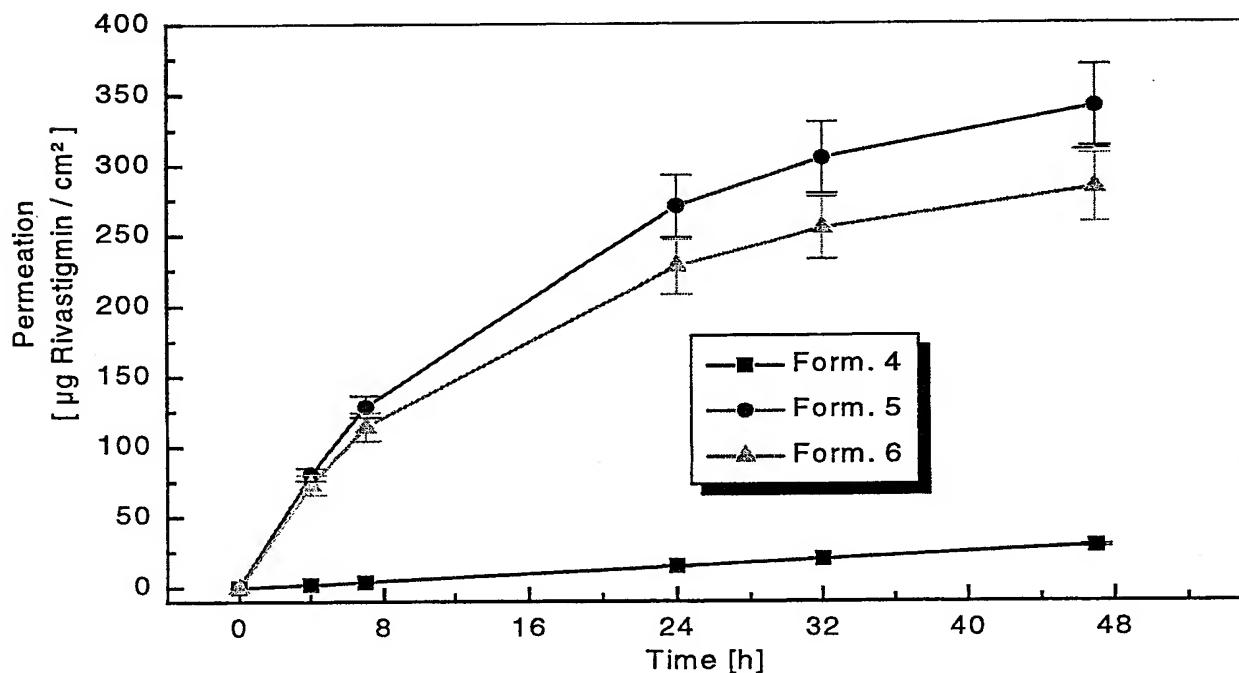
Fig. 1**Tulobuterol EVA Permeation****Fig. 2****Rivastigmin EVA-Permeation**

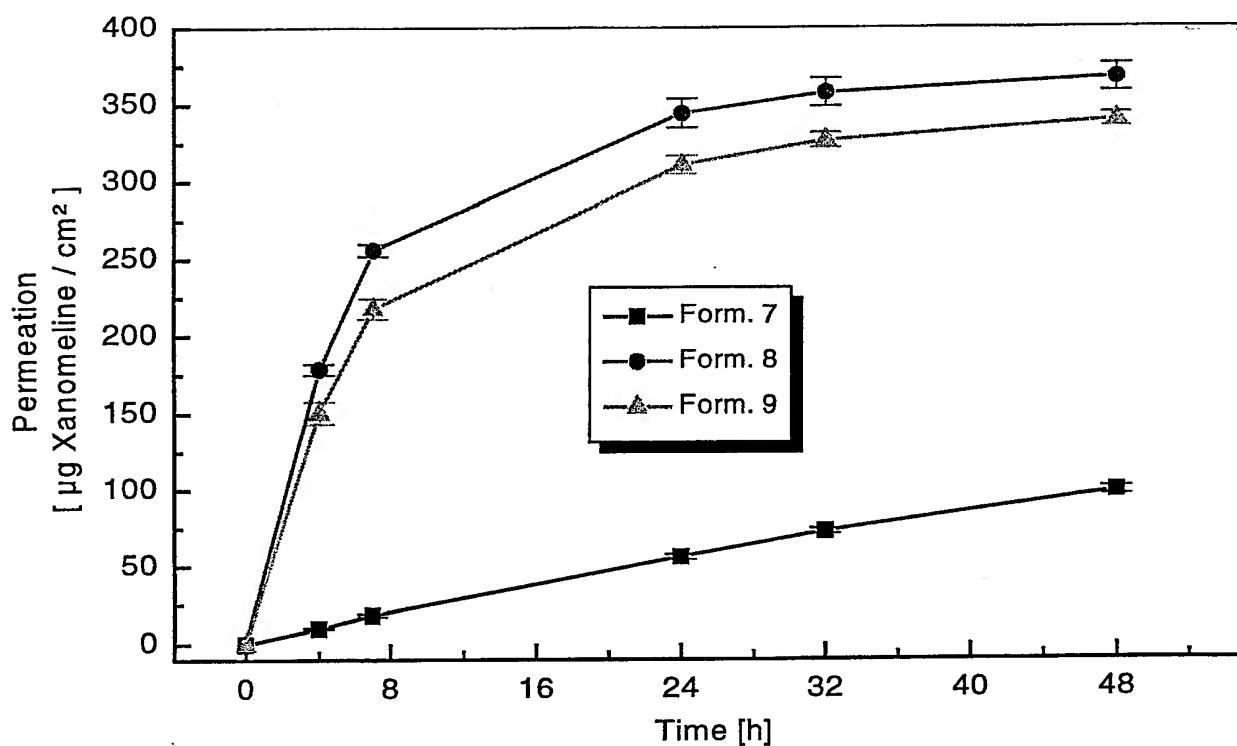
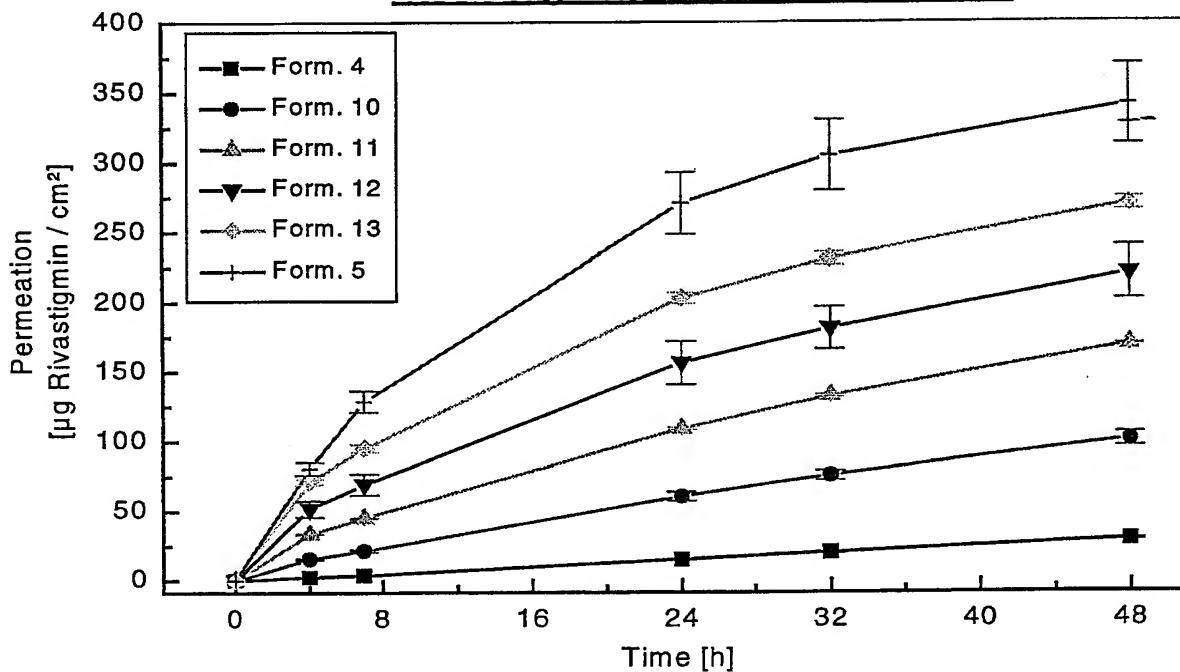
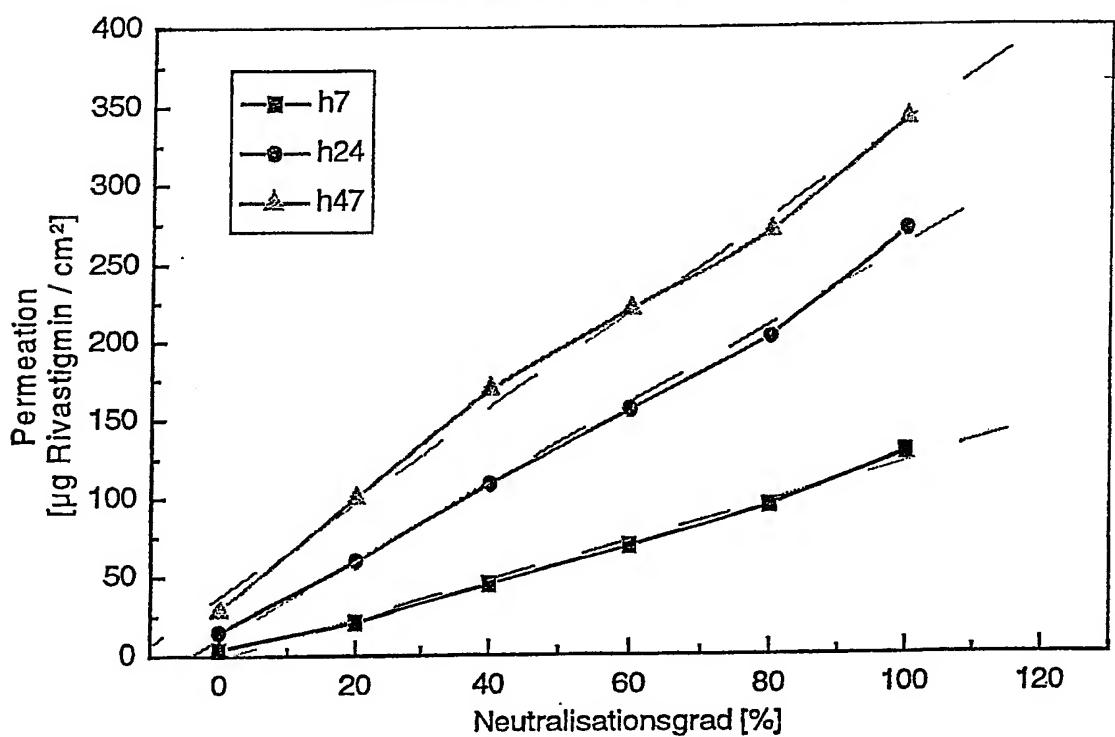
Fig. 3**Xanomeline EVA Permeation****Fig. 4****Rivastigmin EVA-Permeation**

Fig. 5**Rivastigmin EVA-Permeation****Fig. 6****Testosteron EVA Permeation**